

ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Кафедра госпитальной терапии

Допущен к защите

Заведующий кафедрой

Обрезан А.Г.

« » _____ 20__ г.

ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

на тему:

**ТРАНСТОРАКАЛЬНАЯ ДОППЛЕРЭХОКАРДИОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ
СКОРОСТИ КРОНАРНОГО КРОВОТОКА И ОТДАЛЕННОГО
ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.**

Выполнила:

Студентка 14СО4-м группы

Попкова Юлия Павловна

Научный руководитель:

д. м. н., проф.

Филиппов Александр Евгеньевич

Санкт-Петербург

2020 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
ВВЕДЕНИЕ	4
Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Методы выявления коронарной обструкции	11
1.2. Параметры коронарного кровотока, определяемые с помощью ультразвука	15
1.3. Диагностические и прогностические возможности ультразвуковой диагностики коронарной обструкции	18
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	20
2.1. Описание пациентов	20
2.2. Описание методов обследования	21
2.3. Трансторакальная эхокардиография коронарных артерий	21
2.4. Получение данных и наблюдения	23
2.5. Статистический анализ.....	23
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	25
3.1. Общий анализ исследуемой группы	25
3.2. Определение возможности сканирования коронарных артерий	26
3.3. Оценка взаимосвязи доплерографических показателей коронарного кровотока с показателями общей морфометрии, анамнестическими данными, функцией миокарда левого желудочка сердца.....	29
3.4. Оценка отдаленных прогнозов по твердым конечным точкам на основании результатов трехлетнего наблюдения.....	33
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	43
ВЫВОДЫ.....	47
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	49
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	50

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АКШ – аорто-коронарное шунтирование

ВУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование

ДИ – доверительный интервал

ЕОК – европейское общество кардиологов

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИКДО – индекс конечного диастолического объема

ИМ – инфаркт миокарда

КАГ – коронарная ангиография

КДО – конечный диастолический объем

КР – коронарный резерв

КТ – компьютерная томография

ЛОА – левая огибающая артерия

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОКТ – оптическая когерентная томография

ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия

прПМЖА – проксимальный сегмент передней межжелудочковой артерии

срПМЖА – средний сегмент передней межжелудочковой артерии

прЛОА – проксимальный сегмент левой огибающей артерии

ср ЛОА – средний сегмент левой огибающей артерии

СД – сахарный диабет

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФРК – фракционный резерв кровотока

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

Эхо-КГ – эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является значимой медико-социальной проблемой на протяжении длительного времени и на сегодняшний день. Медицинское и социальное значение данного заболевания определяется, во-первых, широкой распространенностью, во-вторых, высоким уровнем смертности, и в-третьих, большой долей инвалидизации населения. Большая значимость проблемы обусловлена еще и тем обстоятельством, что распространенным явлением является безболевая ишемия миокарда, которая зачастую диагностируется несвоевременно или не диагностируется вообще. Что касается внезапной коронарной смерти, многие внезапно умершие не имеют тяжелых органических изменений сердца, а патология сосудов остается не выявленной. Как известно, поражение миокарда при ИБС обусловлено расстройством коронарного кровообращения. Поэтому диагностика базируется на определении анатомии сосудов сердца и физиологии кровотока в них. Несмотря на большое множество методов диагностики патологии коронарного кровотока, все еще актуально найти простой и доступный метод для раннего выявления пациентов высокого кардиоваскулярного риска, выбора стратегии их лечения для существенного снижения частоты дальнейших возможных неблагоприятных событий.

Степень разработанности

Золотым стандартом диагностики патологии коронарного кровотока уже длительное время являются инвазивные методы. Несмотря на высокую селективность оценки сосуда в интересующей нас зоне и другие преимущества данных методов, они имеют ряд недостатков и не применяются для первичного обследования клинически бессимптомных лиц. Принципиальное значение в мировой кардиологии уделяют базовым методам инструментальной диагностики ИБС: ЭКГ в покое и Эхо-КГ. «Золотым стандартом» неин-

вазивных исследований при диагностике стабильной стенокардии считаются функциональные пробы. Диагностика ИБС по стресс-Эхо-КГ на сегодняшний день основана на обнаружении стресс индуцированных обратимых нарушений движения стенки ЛЖ, которые возникают из-за снижения кровотока, нарушения метаболизма и диастолической функции[1, 6, 10]. То есть поражение сосудистого русла определяется изменением сократимости миокарда в сегментах, кровоснабжаемых исследуемой артерией опосредованно, а не путем прямой визуализации коронарных артерий. С помощью ультразвука в последние годы появилась возможность визуализировать непосредственно артерии сердца и оценивать кровоток в них.

Совершенствование ультразвуковых машин в последнее десятилетие, а также применение режима второй гармоники значительно расширило возможности Эхо-КГ; стала возможной визуализация всех магистральных коронарных артерий в проксимальных, срединных и дистальных сегментах при помощи серийного мультичастотного трансторакального датчика, который используют при проведении рутинной эхокардиографии. [10, 11, 20, 21, 32, 34, 61, 62]. Сегодня с помощью высокочастотного датчика максимально часто достижима визуализация ПМЖА в дистальных и срединных сегментах [67], а с помощью серийного мультичастотного - во всех сегментах до 97% [6, 10, 11, 20, 32, 34, 38, 59, 61, 62].

Кроме визуализации коронарных артерий современная эхокардиография позволяет оценить анатомические особенности коронарного русла, измерить диаметр, толщину стенки артерии магистральных коронарных артерий [6, 45, 46, 58], выявить аномалии развития, увидеть коллатерали и перфорантные артерии сердца [13, 43]. Большинство исследований выполнимо с помощью датчиков используемых в повседневной практике функциональных диагностов.

На сегодняшний день наиболее важным клиническим ультразвуковым показателем, позволяющим оценить степень функционального поражения коронарного русла и прогноз, является резерв коронарного кровотока, или

коронарный резерв (КР) [20, 30, 35, 36, 37, 53, 57, 58]. Совсем недавно на основании клинического проспективного исследования доказано, что неинвазивное измерение параметров коронарного резерва позволяет оценить ближайший, промежуточный и отдаленный прогноз у пациентов различных групп [6]. Выявлено, что коронарный резерв в передней межжелудочковой артерии во время тестов с физической нагрузкой менее 1,89 является достоверным независимым предиктором неблагоприятных исходов в трехлетний период [6]. Но, несмотря на представленную высокую клиническую значимость коронарного резерва, данный параметр не рассчитывается во всей популяции в качестве скрининга сосудистых патологий сердца ввиду ряда ограничений.

Скорость в фазу систолы и диастолы, измеренных в ПМЖА инвазивно, находится в диапазоне 17 ± 8 см/с и 44 ± 12 см/с соответственно [6, 65]. Проведено сопоставление инвазивных и неинвазивных показателей, в результате получена тесная корреляция измеренных скоростных параметров ($r=0,97-0,98$) [59]. Возможная прогностическая роль выявления скорости коронарного кровотока с помощью трансторакальной доплерэхокардиографии была недавно проанализирована в ретроспективном исследовании [32]. Однако отсутствует доказательная информация о взаимосвязи нарушения коронарного кровотока, выявленного с помощью трансторакальной эхокардиографии, с отдаленными прогнозами, и не проведены проспективные исследования. Таким образом, наиболее актуальным вопросом исследования коронарного кровотока неинвазивным ультразвуковым методом является его прогностическая значимость. Действительно, для успешного лечения и определения тактики ведения пациентов основополагающим является связь параметров с дальнейшими неблагоприятными исходами.

Научная новизна исследования

1. Впервые была исследована возможность регистрации кровотока в артериях сердца с помощью ультразвука в большой когорте «неотобранных» пациентов.
2. Доказана высокая воспроизводимость полученного параметра коронарного кровотока.
3. Определен диапазон нормальных значений скорости в коронарных артериях в покое.
4. Найдена корреляция скорости кровотока с известными модифицируемыми и немодифицируемыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, анамнестическими данными, функцией миокарда левого желудочка сердца.
5. Определена пороговая величина скорости тока крови в сосудах сердца для диагностики стенозирования коронарных артерий во время трансторакальной эхокардиографии.
6. Впервые в ходе проспективного исследования доказано независимое прогностическое значение ускоренного коронарного кровотока в передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) по отношению к дальнейшим неблагоприятным исходам у пациентов с предполагаемой или доказанной ИБС.
7. Определено дополнительное прогностическое значение исследованной скорости кровотока в ПМЖА по отношению к изменениям сократительной функции миокарда, выявленным во время трансторакальной доплерэхокардиографии.

Теоретическая и практическая значимость

В результате проведенного исследования доказана возможность измерения скорости коронарного кровотока с помощью ультразвука у пациентов в «неотобранной популяции». Показана высокая воспроизводимость полученных параметров, что дает возможность использовать данный метод в по-

вседневной практике с высокой долей уверенности. В работе получен диапазон скорости кровотока в коронарных артериях у здоровых лиц и принят за норму и может применяться в рутинной эхокардиографической практике. Рассчитаны и предложены количественные критерии патологически измененного коронарного кровотока, свидетельствующие о стенотическом поражении исследуемой артерии. Увеличение скорости кровотока в ПМЖА у пациентов выше порогового значения может быть использовано в практике для рекомендаций таким больным дальнейших инвазивных методов исследования. Подтверждена независимая предсказательная ценность ускоренного кровотока в передней межжелудочковой артерии для прогноза неблагоприятных исходов в течение последующих трех лет. Таким образом, измерение скорости коронарного кровотока при трансторакальной доплерэхокардиографии, как достаточно простая и доступная методика, может дополнять рутинное ультразвуковое исследование для скрининга коронарных патологий и надежных предсказаний неблагоприятных сосудистых событий в трехлетний период.

Цель исследования:

Настоящее исследование направлено на изучение трехлетней прогностической ценности измерения скорости коронарного кровотока у всех пациентов общей популяции, направленных на эхокардиографию.

Задачи исследования:

1. Изучить возможности сканирования коронарных артерий с помощью трансторакальной доплерэхокардиографии. Определить выполнимость измерений скоростей коронарного кровотока в передней межжелудочковой артерии в покое.
2. Определить диапазон нормальных значений скоростных показателей коронарного кровотока в покое у здоровых лиц.

3. Проанализировать взаимосвязь доплерографических показателей коронарного кровотока с показателями общей морфометрии, анамнестическими данными, функцией миокарда левого желудочка сердца и наличием клинических проявлений.

4. Оценить взаимосвязь между параметрами-предикторами изменения коронарного кровотока и отдаленными (на протяжении трех лет) исходами по твердым конечным точкам, включающим: смерть, нефатальный инфаркт миокарда, острый коронарный синдром и реваскуляризацию миокарда.

Личное участие автора

Автором самостоятельно сформулированы цель и задачи. Автор принимал участие в отборе пациентов для включения в исследование. Автором самостоятельно проводился сбор данных о наличии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение трехлетнего периода из одного из следующих источников: просмотр истории болезни пациента, личное общение с пациентом, опрос по телефону. Автором самостоятельно выполнена статистическая обработка и анализ полученных данных, написана самостоятельно и в соавторстве подготовлена к публикации научная статья по результатам исследования, самостоятельно написан текст дипломной работы. В работе участвовали: Загatina А.В, Журавская Н. Т., Гусева О.А., Калинина Е.С., Шматов Д.В.

Публикация: A Zagatina, N Zhuravskaya, O Guseva, E Kalinina, Y Drozdova, D Yurkin, D Shmatov. Coronary flow velocity assessment in routine echocardiography predicts adverse outcomes in three-year period in different subgroups.// European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, Volume 21, Issue Supplement_1, January 2020, jez319.673. URL: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez319.673>

Объем и структура работы

Дипломная работа изложена на - 58 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 4 таблицы и 12 рисунков. Библиографический указатель включает 70 источников (14-отечественных и 56 зарубежных).

Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Методы выявления коронарной обструкции

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является значимой медико-социальной проблемой на протяжении длительного времени и на сегодняшний день. Медицинское и социальное значение данного заболевания определяется во-первых, широкой распространенностью, во-вторых, высоким уровнем смертности, и в-третьих, большой долей инвалидизации населения. В большинстве европейских стран распространенность стенокардии составляет 20-40 тыс на 1 млн. населения[14]. Как известно, поражение миокарда при ИБС обусловлено расстройством коронарного кровообращения. Поэтому диагностика базируется на определении анатомии сосудов сердца и физиологии кровотока в них.

С 1959 года, когда Mason Sones впервые выполнил селективную коронарографию, и до настоящего времени инвазивная рентгеноконтрастная коронарная ангиография сохраняет важную роль, «в диагностике атеросклероза сосудов сердца при этом непрерывно расширяет свои возможности. В 1972 г. Вом разработал прототип современных ультразвуковых внутрисосудистых катетеров, а в 1988 г. Yock P.G и его сотрудники представили первые результаты использования нового поколения внутрисосудистой ультразвуковой техники *in vivo*. Уменьшение размеров и повышение гибкости ультразвуковых катетеров сделало процедуру внутрисосудистого УЗИ (ВСУЗИ) рутинной[8]. ВСУЗИ повысило диагностическую ценность инвазивной КАГ. Стало возможным не только получить изображение просвета артерии, но и оценить структуру поперечного сечения сосудистой стенки в различных сегментах. Появилась возможность проводить детальный качественный анализ атеросклеротической бляшки, выявлять признаки структурной нестабильности бляшки, наличие пристеночных тромботических масс, а также оценивать состояние сегмента артерии после реваскуляризации [8].

Сходную практическую ценность представляет собой оптическая когерентная томография (ОКТ) – еще более новый внутрисосудистый метод визуализации коронарных артерий с разрешающей способностью, в 10 раз превышающей разрешающую способность ВСУЗИ.

Помимо исследования анатомии сосудов сердца на сегодняшний день возможна так же инвазивная оценка функции коронарных артерий после введения вазодилататоров [6].

В настоящее время существует 3 основные методики инвазивного определения резерва коронарного кровотока: абсолютный резерв кровотока, относительный резерв кровотока и фракционированный резерв кровотока (ФРК). Фракционированный резерв кровотока является «золотым стандартом» и определяется как отношение максимального кровотока в суженной артерии к максимальному кровотоку в этом же сосуде без стеноза. Впервые измерение данного показателя предложили в начале 90-х годов XX века N. Pijls и B. De Bruyne [9, 48, 49]. ФРК также можно представить, как отношение давления. $FFR = P_d/P_a$, где P_a — давление в аорте, а P_d — давление в постстенотическом участке, измеренное при максимальной вазодилатации. В норме ФРК должен быть равным 1 у всех пациентов и во всех артериях сердца. Измерение фракционного резерва кровотока позволяет определять дальнейшую тактику по реваскуляризации [48]. Сравнение методов измерения неинвазивного доплерометрического коронарного резерва (КР) кровотока в исследуемой артерии и инвазивного фракционного резерва выявили значимую корреляцию и высокую точность определения значимости стенозов в трех магистральных коронарных артериях [6, 67]. Однако фракционный резерв кровотока и коронарный резерв кровотока, являясь линейно-зависимыми величинами, определяют разные показатели: фракционный резерв кровотока — это показатель кровотока в исследуемом участке артерии, он определяет локальную значимость изменения артерии, тогда как коронарный резерв артерии, определенный неинвазивно, свидетельствует о дефиците кровотока суммарно для данной артерии; его величина зависит от изменения

на протяжении всей артерии, а также от периферийного сопротивления мелких артерий. В связи с чем, определяется умеренная корреляция этих величин [6, 67].

Несмотря на суперселективность оценки сосуда в интересующей нас зоне и другие преимущества описанных методов, они имеют свои недостатки. Главный из них - инвазивность, а значит опасность перфорации артерии, риск инфекционных осложнений, транзиторной ишемии миокарда при окклюзии ультразвуковым датчиком просвета сосуда в зоне жесткого стеноза или в ветви с малым диаметром, низкое качество изображения при интракоронарной доплерографии и артефакты, связанные с осцилляцией, высокая стоимость, малая доступность [8]. Кроме того, ограничением ОКТ является необходимость полного локального замещения крови оптически прозрачной средой и применение для этого окклюдизирующей методики[10]. В связи с этим инвазивные КАГ и новые связанные с ней технологии диагностики ИБС не могут использоваться для рутинных и скрининговых исследований у большого круга пациентов. По данным ЕОК 2019года, инвазивная коронарная ангиография с доступностью внутрисосудистой функциональной оценки должна рассматриваться для подтверждения диагноза ИБС у пациентов с неопределенным диагнозом только после неинвазивной диагностики (Уровень доказательности Па, класс рекомендации В)[22]. Либо минуя функциональные тесты для диагностики ИБС у пациентов с высокой клинической вероятностью, тяжелыми симптомами, неподдающимися медикаментозной терапии или типичной стенокардией при низком уровне физической нагрузки (IV). Ограничением для использования инвазивной функциональной оценки являются выраженные стенозы (стенозы >90%) (IV)[22]. В связи с многочисленными недостатками и противопоказаниями интракоронарных методов в последние годы отмечен неуклонный прогресс в области совершенствования неинвазивных методик визуализации сердца[8].

Нативная мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), обеспечивает визуализацию обызвествлений в венечных артериях, этот признак

используют в качестве маркера ИБС, при этом данные МСКТ не являются показанием к реваскуляризации, а применение исследования с радиационным излучением может увеличивать риск онкологических заболеваний[6].

Надежным неинвазивным диагностическим методом исключения значимой обструкции венечных артерий у больных с низкой и средней степенью риска ИБС и синусовым сердечным ритмом служит КТ-ангиография. По рекомендациям ЕОК 2019года, коронарную КТ-ангиографию следует рассматривать, как альтернативу инвазивной ангиографии, если другие неинвазивные тесты являются неинформативными или сомнительными (ПаС)[22]. Однако КТ-ангиография не рекомендуется пациентам, у которых имеется обширная коронарная кальцификация, нерегулярный сердечный ритм, значительное ожирение, или любые другие факторы, ухудшающие качество изображения (ПИС) [22]. Кроме ограничений, недостатками метода является лучевая нагрузка, большая стоимость исследования.

Подобным образом коронарные артерии можно визуализировать с помощью МРТ сердца. Магнитно-резонансная коронароангиография не является столь адекватным и точным методом исследования коронарных артерий, как КТ-ангиография, тем не менее, метод подходит для молодых пациентов, так как позволяет избежать лучевой нагрузки, испытываемой при КТ-ангиографии)[8].

Немаловажными на сегодняшний день являются радионуклидные методы диагностики: однофотонная эмиссионная компьютерная томография и позитронная эмиссионная томография. Перфузионная сцинтиграфия миокарда с кардиотропными радиофармацевтическими препаратами используется для диагностики ишемии и жизнеспособности миокарда давно и является проверенным методом, но не методом выбора ввиду радиационного облучения пациента, трудоемкости технологии, высокой себестоимости и малой доступности [8, 10].

Принципиальное значение в мировой кардиологии уделяют базовым методам инструментальной диагностики ИБС. ЭКГ в покое должна быть за-

регистрирована у всех больных, при этом изменения могут отсутствовать, что не исключает поражение сосудистого русла. Эхокардиография(Эхо-КГ) – доступный и безопасный метод для выявления альтернативных причин ангинозных болей либо участков нарушения кинетики стенок сердца, на основании которых можно косвенно предположить нарушение миокардиальной перфузии. «Золотым стандартом» неинвазивных исследований при диагностике стабильной ИБС считаются функциональные пробы. Наиболее распространенной является проба с физической нагрузкой, для которой используются велоэргометрия и тредмил-тест[14]. При невозможности выполнения проб с физической нагрузкой из-за сопутствующих заболеваний, противопоказаний к нагрузочным тестам, или при неинформативности пробы может быть использована чреспищеводная предсердная электрическая кардиостимуляция либо фармакологические визуализирующие методы с добутамином, дипиридомолом, аденозином, однако данная методика не рекомендуется из-за низкой точности. Диагностика ИБС по стресс-Эхо-КГ на сегодняшний день основана на обнаружении стресс индуцированных обратимых нарушений движения стенки левого желудочка, которым предшествует снижение кровотока, нарушение метаболизма и диастолической функции[1, 6, 10]. То есть поражение сосудистого русла определяется изменением сократимости миокарда в сегментах, кровоснабжаемых исследуемой артерией опосредованно, а не путем прямой визуализации коронарных артерий.

1.2. Параметры коронарного кровотока, определяемые с помощью ультразвука

С помощью ультразвука в последние годы появилась возможность визуализировать непосредственно артерии сердца и оценивать кровоток в них. В конце 80х, начале 90х годов 20го века в литературе стали появляться первые предположения о том, что неинвазивные ультразвуковые методы исследования способные конкурировать с инвазивными интракоронарными способами диагностики в оценке коронарной гемодинамики. [1, 6]. С помощью

чреспищеводной Эхо-КГ впервые неинвазивно были получены фазовые и скоростные характеристики престенотического и стенотического коронарного кровотока, рассчитан коронарный резерв, описаны особенности артериальной и венозной коронарной гемодинамики у больных ИБС [1, 6]. Несмотря на небольшую глубину сканирования при данном виде исследования возможна визуализация только левой коронарной артерии (ЛКА), передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) и начального отдела правой коронарной артерии [1, 4, 5, 29, 44, 62]. Путем трансторакальной Эхо-КГ 30 лет назад представлялась возможной визуализация и оценка только дистальной трети ПМЖА. Совершенствование ультразвуковых машин в последнее десятилетие, а также применение режима второй гармоники значительно расширило возможности Эхо-КГ; стала возможной визуализация всех магистральных коронарных артерий в проксимальных, срединных и дистальных сегментах при помощи серийного мультимодального трансторакального датчика, который используют при проведении рутинной эхокардиографии [10, 11, 20, 32, 34, 60, 61]. Сегодня с помощью высокочастотного датчика максимально часто достижима визуализация ПМЖА в дистальных и срединных сегментах [66], а с помощью серийного мультимодального - во всех сегментах до 97% [6, 10, 11, 20, 32, 34, 38, 58, 60, 61]. К тому же, у пациентов с ожирением успешные случаи составляют 80-83% [6]. Кроме визуализации коронарных артерий современная эхокардиография позволяет оценить анатомические особенности коронарного русла, измерить диаметр, толщину стенки артерии магистральных коронарных артерий [6, 45, 46, 57], выявить аномалии развития, увидеть коллатерали и перфорантные артерии сердца [13, 43]. Большинство исследований выполнимо с помощью датчиков, использующихся в повседневной практике функциональных диагностов.

На сегодняшний день наиболее важным клиническим ультразвуковым показателем, позволяющим оценить степень функционального поражения коронарного русла и прогноз, является резерв коронарного кровотока, или коронарный резерв [20, 56, 31, 35, 36, 37, 53, 58]. Коронарный резерв пред-

ставляет собой способность коронарного сосудистого русла увеличивать кровотоки в соответствии с потребностью миокарда [36, 37]. КР при доплерографических исследованиях рассчитывают как отношение скорости коронарного кровотока, достигаемой на пике индуцированной гиперперфузии к скорости кровотока в покое. Максимальной перфузии миокарда добиваются в данном исследовании с помощью вазодилататоров, таких как дипиридамол, аденозин или добутамин, либо физической нагрузкой [1, 6, 19, 47, 57]. Совсем недавно на основании клинического проспективного исследования доказано, что неинвазивное измерение параметров коронарного резерва позволяет оценить ближайший, промежуточный и отдаленный прогноз у пациентов различных групп [6]. Выявлено, что коронарный резерв в передней межжелудочковой артерии во время тестов с физической нагрузкой менее 1,89 является достоверным независимым предиктором неблагоприятных исходов в трехлетний период после проведения стрессэхокардиографии [6]. Но, несмотря на представленную высокую клиническую значимость коронарного резерва, данный параметр не рассчитывается во всей популяции в качестве скрининга сосудистых патологий сердца. Возможно, ввиду того что в технологии исследования этого показателя имеются недостатки: в пробе с ФН часто не удается достичь максимальной частоты сердечных сокращений, так как раньше наступает мышечная усталость; изменения положения тела пациента и одышка препятствуют оптимальной визуализации сердца и его сосудов. При фармакологических пробах редко, но возможны побочные эффекты препаратов, из которых наиболее часто встречаются желудочковые аритмии, тошнота, тремор, гипотония или гипертония. Так же результаты теста во многом зависят от квалификации исследователя. Поэтому, все еще требуется простой и доступный метод для выявления пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, выбора стратегии их лечения для снижения частоты дальнейших возможных неблагоприятных событий [4].

1.3. Диагностические и прогностические возможности ультразвуковой диагностики коронарной обструкции

Совершенствование ультразвуковых аппаратов и методов ультразвуковой диагностики делает визуализацию непосредственно коронарных артерий легко выполнимым диагностическим способом, который можно использовать, как скрининговый метод. Несмотря на то, что, артерию нельзя реконструировать на всем протяжении, можно визуализировать несколько ее сегментов и измерить скорость потока, что позволяет нам получать полезную информацию не только об анатомии, но и физиологии сосуда. [32, 60]. Как известно, существует два типа потока крови. При ламинарном потоке течение стационарно, упорядоченно, скорость тока крови в любой точке одинаковая. Поэтому, у здоровых лиц ПМЖА, как наиболее хорошо визуализируемый сосуд, может служить моделью при проведении исследований коронарной артериальной гемодинамики. В стенозированных сосудах из-за сильного увеличения скорости течения в зоне сужения возникает турбулентный поток крови[5]. В соответствии с вышесказанным, выявлено, что определение стеноза как при чреспищеводной эхо-КГ, так и при трансторакальной Эхо-КГ, должно базироваться на обнаружении ускоренного и турбулентного кровотока в области сужения сосуда, а не на визуализации собственно атеросклеротической бляшки. [1,5, 15, 70, 24, 27, 28, 33, 42, 52, 53, 54, 60, 62]. Таким образом, сформулированы качественные доплерографические признаки стенозирования магистральных коронарных артерий, в виде изменения цвета картограммы потока в зоне сужения в режиме цветного доплеровского картирования на мозаичную желто-зеленую (aliasing-феномен) и возрастания скорости коронарного кровотока в зоне стеноза по сравнению с нестенотическими участками[1, 24, 26, 27, 33, 41, 53,54,55]. В качестве критериев сужений артерий часто используются соотношение пиков диастолических скоростей в месте сужения к величине скорости кровотока до сужения; значение более 2,0-2,2 в большинстве работ считается границей значимости [2, 6, 10,

18, 20, 50, 61]. В равной мере, помимо увеличения скорости и появления турбулентности в зоне стеноза, с помощью ультразвуковых методов возможно определить полное прекращение кровотока по артерии в антеградном направлении и возникновение ретроградного кровотока при полной окклюзии[6, 64].

Скорость в фазу систолы и диастолы, измеренная инвазивно, в ПМЖА, находится в диапазоне 17 ± 8 см/с и 44 ± 12 см/с. соответственно [4, 265]. Расхождение фазовых показателей связано с тем, что коронарный кровоток происходит преимущественно во время диастолы ввиду экстравазальной компрессии интрамиокардиальных сосудов во время систолы и подчиняется законам нормальной физиологии. Проводилось сопоставление инвазивных и неинвазивных показателей, в результате была получена тесная корреляция измеренных скоростных параметров ($r=0,97-0,98$) [59] .

Возможная прогностическая роль выявления скорости коронарного кровотока с помощью трансторакальной доплерэхокардиографии была недавно проанализирована в ретроспективном исследовании [39]. Однако, отсутствует доказательная информация о предикторной роли нарушенного коронарного кровотока, выявленного с помощью трансторакальной эхокардиографии, и не проведены проспективные исследования.

Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Описание пациентов

Для решения поставленных задач было проведено проспективное когортное исследование. Первоначальная популяция включала 911 пациентов, направленных на эхокардиографию с декабря 2014 года по декабрь 2015 года, набор пациентов осуществлялся в одном центре. У всех пациентов направленных на обследование производился сбор жалоб и анамнеза для выявления клинических проявлений ИБС, артериальной гипертензии, сахарного диабета, сердечной недостаточности. Так же осуществлялся сбор анамнестических данных о факторах сердечно-сосудистого риска, о перенесенных неблагоприятных событиях, таких как: инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, ранее выполненные рентгенэндоваскулярные вмешательства. Всем пациентам производился стандартный кардиологический осмотр, который включал в себя измерение артериального давления, исследование пульса, аускультацию и в том числе вычисление индекса массы тела (ИМТ) по формуле : $\text{масса тела (в килограммах)} / \text{рост}^2 \text{ (в метрах)}$.

Артериальная гипертензия, одышка, пороки сердца, а также установленные или предполагаемые заболевания коронарных артерий были показаниями к проведению эхокардиографии. Главным критерием включения в исследование была, по меньшей мере, удовлетворительная визуализация проксимального сегмента передней межжелудочковой артерии (ПМЖА). Критериями исключения были ранее перенесенные операции аортокоронарного шунтирования и / или нежелание дать информированное согласие и принять участие в последующей программе. Таким образом, исследование охватило 747 пациентов. Среди изучаемой когорты число мужчин составляет 380, женщин - 367. Средний возраст пациентов на момент включения 58 ± 13 лет.

В один из этапов исследования дополнительно была введена группа из 30 здоровых добровольцев с целью определения диапазона нормальных зна-

чений скоростных показателей коронарного кровотока в покое. Средний возраст здоровых лиц составил 34 ± 3 года.

Информированное согласие было получено от всех пациентов до включения в исследование. Одобрение на исследование было получено местным этическим комитетом клиники. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией всемирной ассоциации врачей.

2.2. Описание метода обследования

Эхокардиография проводилась в соответствии с действующими рекомендациями [15, 16]. Пациентов обследовали с помощью ультразвуковой диагностической системы Vivid 7 Dimension (GE Healthcare, США, производства Liestal, Швейцария), подключенной к стандартному трансторакальному датчику M4S, и Vivid E9 (GE Healthcare, США, производства Horten, Норвегия). Трансторакальный преобразователь M5S. Учитывая, что фракция выброса является важным фактором, связанным с прогнозом, этот параметр был включен в статистический анализ наряду с конечным диастолическим объемом (КДО) и индексом конечного диастолического объема (ИКДО) в левом желудочке. Измерения проводились с использованием бипланового метода дисков.

2.3. Трансторакальная эхокардиография коронарных артерий

В дополнение к обычной эхокардиографии были отсканированы потоки левой коронарной артерии, как наиболее доступной для эхокардиографических методов. Использовалась предустановка производителя «Coronary». Преобразователи представляли собой многочастотные секторные сканирующие зонды с фазированной решеткой с технологией второй гармоники. Анатомия коронарных артерий была исследована с помощью цветного доплеровского картирования. Для наблюдения за ходом основных коронарных артерий были использованы все стандартные и модифицированные апикальные, парастернальные и субкостальные позиции сердца, при этом пациент

находился в положении лежа на спине или на левом боку. У большей части пациентов была визуализирована вся главная левая коронарная артерия (ЛК), в то время как передняя межжелудочковая артерия (ПМЖА) и левая огибающая артерия (ЛОА) были отсканированы только в проксимальном и среднем сегментах. Из парастерального доступа наблюдались ЛК и проксимальные сегменты ПМЖА (прПМЖА) и ЛОА (прЛОА). Визуализация осуществлялась, фокусируясь на области, примыкающей к левому синусу Вальсальвы, то есть к аортальному клапану, при этом прПМЖА и прЛОА далее проходили в передней межжелудочковой борозде и латеральной предсердножелудочковой борозде соответственно, именно они являлись ориентирами для последующего поиска данных артерий. Средний сегмент ПМЖА (срПМЖА) был исследован из апикального и парастерального доступа при помощи фокусировки на передней межжелудочковой борозде, при этом средний сегмент ЛОА (срЛОА) был визуализирован из парастеральной и субкостальной позиций, для этого ориентирами поиска служили боковые и нижние предсердно-желудочковых бороздки, как описано в публикациях Vegsundvag J. et al. [4]. Начальное цветное доплеровское сканирование имело предел Найквиста 0,20 м/с. При необходимости, чтобы обеспечить оптимальное изображение интересующей зоны предел Найквиста в рамках исследования составил 0,20-0,46 м/с. Контрольный объем импульсно-волнового Доплера был равен 2 мм.

В связи с преобладанием диастолической фазы в коронарном кровообращении измеряли пиковую диастолическую скорость. Зная, что доплеровские показатели зависят от угла наклона датчика, луч Доплера располагался максимально параллельно току крови в коронарной артерии.

Все кадры и клипы были записаны в цифровом виде для анализа в автономном режиме, который был выполнен специалистом, не имеющий клинических или эхокардиографических данных, то есть по анонимным изображениям.

Время, затрачиваемое на дополнительное сканирование потока крови в коронарной артерии во время эхокардиографии, измеряли с помощью секундомера в группе из 50 последовательных пациентов.

В связи с высокой вероятностью значительных стенозов в коронарных артериях, у пациентов, со скоростью коронарного кровотока более 70 см / с, этим пациентам было рекомендовано проводить стресс-эхокардиографию и/или коронарную ангиографию независимо от наличия клинических симптомов.

2.4. Получение данных и наблюдения

Данные о последующем наблюдении были получены в течение трех-летнего периода по крайней мере из одного из следующих источников: просмотр истории болезни пациента, личное общение с пациентом, опрос по телефону. Из клинических событий, зарегистрированных в течение периода наблюдения, смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), острый коронарный синдром (ОКС) и реваскуляризация миокарда были определены как основные неблагоприятные сердечные события. Чтобы избежать ошибочной классификации причин смерти [18], была рассмотрена общая смертность. Реваскуляризация миокарда представляла собой чрескожное коронарное вмешательство со стентированием (ЧКВ) и / или операцию аорто-коронарного шунтирования (АКШ). Таким образом, полученные в ходе исследования данные были проанализированы для прогнозирования неблагоприятных исходов в отдаленном периоде. ЧКВ со стентированием и АКШ были включены в неблагоприятные сердечные события в связи с тем, что могут значительно снизить частоту инфаркта миокарда и смертности.

2.5. Статистический анализ

Нормально распределенные количественные непрерывные переменные выражались как среднее \pm среднее квадратическое отклонение, а качественные данные выражались в процентах. Определение отличия пропорций было

выполнено с помощью критерия хи-квадрат Пирсона и точного критерия Фишера, в зависимости от количества анализируемых событий. Оценка достоверности разности двух непрерывных величин проводилась с использованием критерия достоверности (критерия Стьюдента, t-критерия). Для выявления количественной и качественной взаимосвязи между явлениями применялся корреляционный анализ. Оценивались взаимосвязи при коэффициенте корреляции $r < 0,3$ как слабые, $0,3 < r < 0,7$ как средние и $r > 0,7$ как сильные. При этом достоверность связи принималась как значимая при $p < 0,05$. Смертность и другие неблагоприятные сердечные события были оценены с помощью кривых Каплана – Мейера и сопоставлены. Для определения пороговых величин, характеризующих принадлежность пациентов к группе неблагоприятных исходов, использовался ROC -анализ. Прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценка влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на риск неблагоприятных событий оценивалась с помощью пропорциональной модели риска Кокса с использованием однофакторного и ступенчатого многофакторного анализов. В анализе Кокса были учтены следующие качественные и непрерывные количественные данные: возраст, пол, вес, наличие артериальной гипертензии, сахарный диабет, установленная ИБС, перенесенный инфаркт миокарда, предшествующее ЧКВ, курение, фракция выброса, диастолический объем, индекс конечного диастолического объема левого желудочка, максимальная скорость потока в проксимальных сегментах любых артерии и скорость потока в срПМЖА / срЛОА. Значение 0,05 в одномерной модели использовалось для включения переменной в многомерную модель. Также были оценены отношения риска (ОР) с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ). Значение вероятности $< 0,05$ считалось статистически значимым. Для статистического анализа были использованы Статистический пакет Statistica версии 10.0 (Stat Soft Inc., Талса, Оклахома, США) и MedCalc Statistical Software версии 14.8.1 (MedCalc Software bvba, Остенде, Бельгия).

Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Общая оценка исследуемой группы

Удовлетворительная оценка кровотока артерий во время эхокардиографии наблюдалась у 747 пациентов (82%) среди всех направленных на эхокардиографию. Распределение сроков наблюдения отдаленного прогноза асимметричное. Медиана наблюдения составила 36 месяцев, минимальное число дней наблюдения 32, максимальное -1117 дней. Нижний и верхний квантили равны по 36 месяцев. В течение трехлетнего периода был потерян контакт с 63 пациентами. Таким образом, исследуемая на предмет отдаленных прогнозов популяция составила 684 человека (92% всех включенных пациентов). Исследуемые находились в широком возрастном распределении (18-90 лет). При этом, средний возраст пациентов на момент включения составил 58 ± 13 лет. Распределение пациентов по полу и по возрасту представлено на рисунке 3.1.

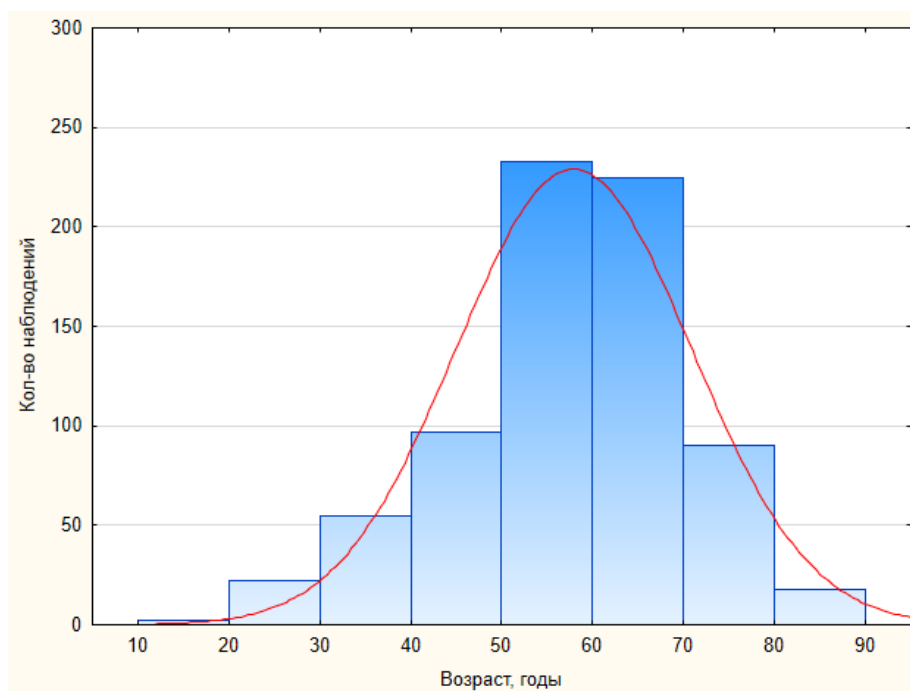


Рисунок 3.1. Распределение пациентов по полу и по возрасту

Большинство пациентов, участвующих в исследовании(66%) имели артериальную гипертензию, в то время как, только 28% имели установлен-

ный диагноз ИБС. На ряду с этим, 581 пациент (78%) из генеральной совокупности имел аномальный индекс массы тела ($ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$).

Что касается показаний для эхокардиографии, то у большинства пациентов (232 человека, 34%) основным показанием для эхокардиографии была артериальная гипертензия; 190 (28%) пациентов были направлены для теста в связи с установленной ИБС; 125 человек - в связи с болями в груди неизвестного генеза(18%); у 58 пациентов подозревали поражение клапана сердца (9%); 13 из них имели тяжелые пороки клапанов(2%); у 50 (7%) пациентов основным показанием для эхокардиографии была аритмия; 29 пациентов (4%) в качестве единственного показания для исследования имели одышку. Клинические характеристики исследуемых пациентов представлены в таблице 3.1.

Признак	Частота встречаемости(%)
Аномальный индекс массы тела (кг/м^2)	78
Сахарный диабет	17
Артериальная гипертензия	66
Установленная ИБС	28

Таблица 3.1. Распределение популяции пациентов по клиническим признакам (Общее количество пациентов - 747)

3.2. Определение возможности сканирования коронарных артерий и диапазона нормальных значений скорости в сосудах.

Цель:

Изучить возможности сканирования коронарных артерий с помощью трансторакальной доплерэхокардиографии. Определить выполнимость измерений скоростей коронарного кровотока в передней межжелудочковой артерии и определить диапазон нормальных значений скоростных показателей коронарного кровотока в покое у здоровых лиц.

Материалы и методы:

Для изучения возможности сканирования коронарных артерий были последовательно включены больные из общей когорты всех пациентов, направленных на рутинную эхокардиографию, которая была дополнена трансторакальным ультразвуковым исследованием коронарных артерий – см. главу 2. Для вычисления интервала нормальных значений скоростных показателей была исследована группа из 30 здоровых добровольцев.

Пример визуализации проксимальных отделов передней межжелудочковой артерии изображен на рисунке 3.2.

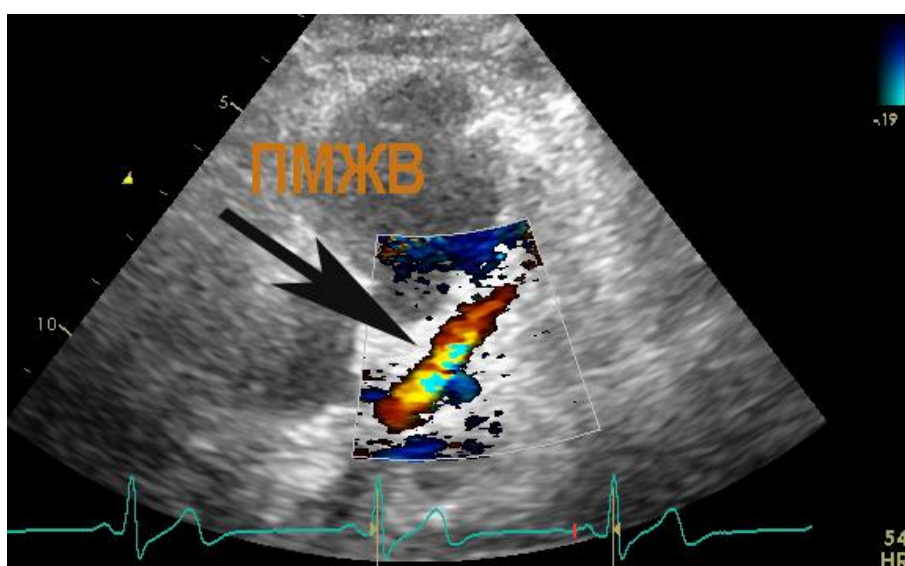


Рисунок 3.2. Визуализация проксимальных отделов передней межжелудочковой артерии. ПМЖВ - передняя межжелудочковая ветвь.

Пример визуализации проксимальных отделов передней межжелудочковой и огибающей артерий изображен на рисунке 3.3.

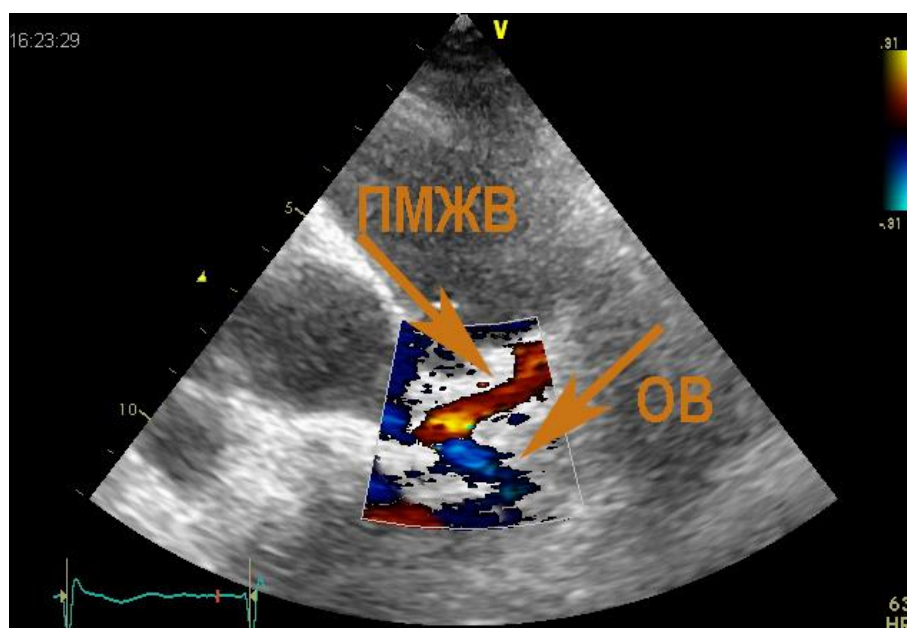


Рисунок 3.3. Визуализация проксимальных отделов передней межжелудочковой и огибающей артерий. ПМЖВ - передняя межжелудочковая ветвь, ОВ - огибающая ветвь.

Результаты:

Ствол ЛКА был визуализирован в исследуемой группе в 78 процентах случаев, проксимальная часть ПМЖА - в 82%, проксимальная часть ЛОА - в 69%, средняя часть ПМЖА-92%, средняя часть ЛОА 30%. Таким образом, визуализация артерий и измерение скорости бассейна ЛКА, как минимум, в одном сегменте, были возможны в 95% случаев во всей популяции скрининга. Время, затраченное на дополнительное сканирование кровотока в коронарной артерии, составило $6,7 \pm 3,4$ минуты. Распределение отделов коронарного русла по частоте их визуализации с помощью трансторакальной доплерэхокардиографии продемонстрировано в таблице 3.2.

Отдел коронарного русла	Частота визуализации и измерения скорости кровотока(%)
Минимум 1 сегмент бассейна ЛКА	95
ЛКА	78
прПМЖА	82
прЛОА	69
срПМЖА	92
срЛОА	30

Таблица 3.2. Распределение отделов коронарного русла по частоте их визуализации и измерения в них скорости кровотока с помощью трансторакальной доплерэхокардиографии, %.

В ходе исследования выявлено, что в группе здоровых добровольцев средняя скорость в прПМЖА была 36 ± 13 см/с, а в срПМЖА 35 ± 9 см/с. Следовательно, можно считать, что данный диапазон скоростей коронарного кровотока является нормой.

3.3. Оценка взаимосвязи доплерографических показателей коронарного кровотока с показателями общей морфометрии, анамнестическими данными, функцией миокарда левого желудочка сердца.

Для определения изменчивости максимальной скорости кровотока в покое в соответствии с изменчивостью различных явлений был произведен корреляционный анализ. Помимо определения наличия взаимосвязи между явлениями была проанализирована степень корреляции и ее значимость. Результаты исследования показали, что между возрастом пациентов и максимальной скоростью как в проксимальном отделе ПМЖА, так и в среднем отделе существует слабая прямая корреляционная связь, коэффициенты корреляции составляют соответственно $r_1 = 0,20$, $r^2 = 0,12$; достоверность связи значимая, $p_1 < 0,000001$ $p_2 < 0,00560$.

Между мужским полом пациентов и максимальной скоростью в проксимальном отделе ПМЖА существует слабая прямая корреляционная связь, $r = 0,17$, достоверность связи значимая, $p < 0,000009$.

Между массой тела и максимальной скоростью в проксимальном отделе ПМЖА взаимосвязь отсутствует. При этом существует слабая прямая корреляционная связь между массой пациентов и максимальной скоростью в среднем отделе ПМЖА, $r = 0,12$, достоверность значимая, $p < 0,0076$.

Между наличием артериальной гипертензии у пациентов и максимальной скоростью в проксимальном отделе ПМЖА прослеживается слабая прямая корреляционная связь, коэффициент корреляции $r = 0,09$, достоверность связи значимая, $p < 0,0222$. А между наличием артериальной гипертензии и максимальной скоростью в среднем отделе ПМЖА взаимосвязь отсутствует.

Между наличием ранее установленной ИБС у пациентов и максимальной скоростью в проксимальном и среднем отделах ПМЖА отмечается слабая прямая корреляционная связь, $r_1 = 0,29$, $r_2 = 0,106$ соответственно, достоверность связи значимая, $p_1 < 0,0000001$; $p_2 < 0,0168$.

Между наличием сахарного диабета у пациентов и максимальной скоростью в проксимальном и среднем отделах ПМЖА выявлена слабая прямая корреляционная связь, коэффициенты корреляции равны $r_1 = 0,117$, и $r_2 = 0,126$ соответственно; достоверность связи значимая $p_1 < 0,0082$, $p_2 = 0,0010$.

Между курением и максимальной скоростью в проксимальном и среднем отделах ПМЖА выявлена слабая прямая корреляционная связь, коэффициенты корреляции равны $r_1 = 0,116$, $r_2 = 0,093$; $p_1 < 0,0030$ и $p_2 < 0,0390$ соответственно, достоверность связи значимая.

Между фракцией выброса (ФВ) и максимальной скоростью в проксимальном отделе ПМЖА выявлена слабая обратная зависимость, $r = 0,180$, $p < 0,00004$, достоверность связи значимая. Однако, между фракцией выброса и максимальной скоростью в среднем отделе ПМЖА зависимость не обнаружена. Взаимосвязь ФВ со скоростью кровотока в проксимальных отделах ЛКА изображена на рисунке 3.4.

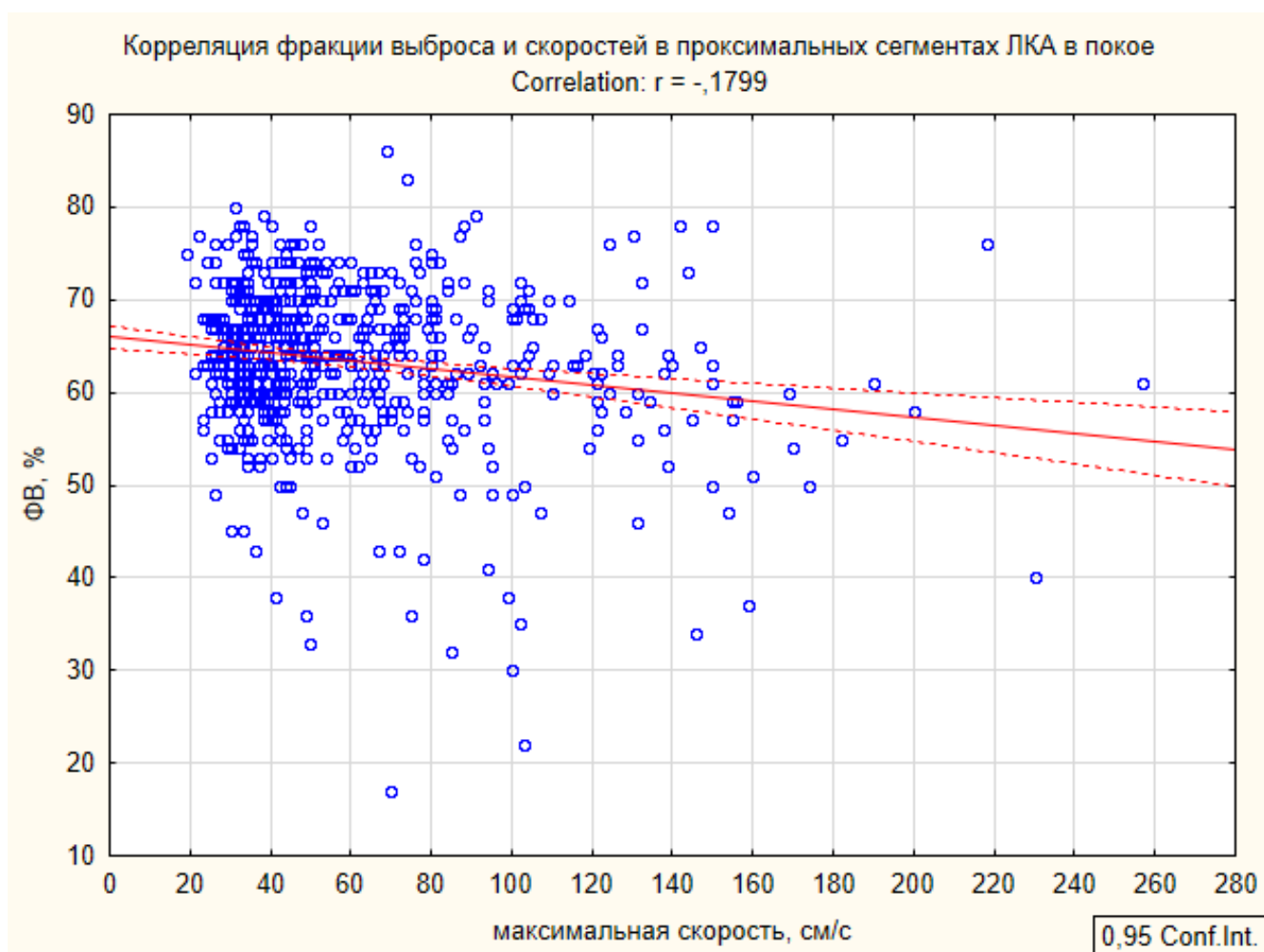


Рисунок 3.4. Корреляция ФВ со скоростью кровотока в проксимальных отделах ЛКА. ФВ - фракция выброса, ЛКА – левая коронарная артерия.

Между конечным диастолическим объемом (КДО) у пациентов и максимальной скоростью в проксимальном и среднем отделах ПМЖА выявлена слабая прямая корреляционная связь, коэффициенты корреляции равны $r_1 = 0,2068$, $p_1 < 0,000001$ и $r_2 = 0,1819$, $p_2 = 0,000046$ соответственно, при этом достоверность связи значимая. Взаимосвязь КДО со скоростью кровотока в проксимальных отделах ЛКА изображена на рисунке 3.5.

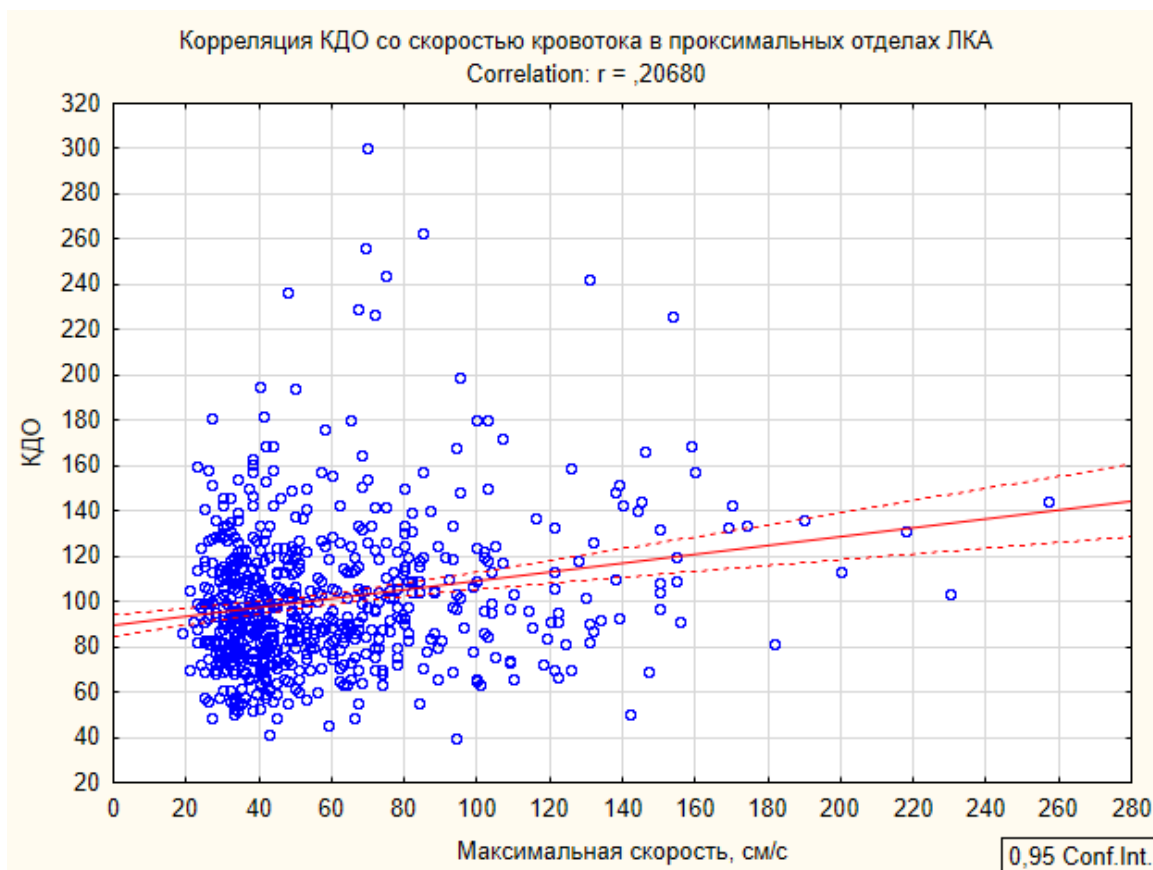


Рисунок 3.5. Корреляция КДО со скоростью кровотока в проксимальных отделах ЛКА. КДО - конечный диастолический объем, ЛКА – левая коронарная артерия.

Таким образом, возраст, мужской пол, курение, наличие подтвержденной ИБС, СД, величина КДО имеют слабую прямую взаимосвязь со скоростью кровотока в проксимальном и в среднем отделах ПМЖА. АГ является фактором усиленного кровотока только в проксимальной части ПМЖА, а масса тела незначительно оказывает влияние на скорость в среднем сегменте ПМЖА. Между фракцией выброса (ФВ) и максимальной скоростью в проксимальном отделе ПМЖА выявлена слабая обратная зависимость. То есть исследуемые факторы соотносятся со скоростью коронарного кровотока и суммарно определяют общий сердечно-сосудистый риск.

3.4. Оценка отдаленных прогнозов по твердым конечным точкам на основании результатов трехлетнего наблюдения

В течение 36 месяцев (средний период наблюдения) у 192 из 684 пациентов из было обнаружено 224 неблагоприятных коронарных события. Наблюдалось 26 смертей, 16 нефатальных ИМ, 2 ОКС, 70 АКШ, 110 ЧКВ со стентированием.

Для того чтобы оценить диагностическую эффективность изучаемого метода и для определения пороговых скоростных величин, характеризующих принадлежность пациентов к группе неблагоприятных исходов использовался ROC-анализ. При сравнительной оценке полученных данных выявлено, что значение максимальной скорости коронарного кровотока 67 см /с в ЛКА / прПМЖА / прЛОА артериях было лучшим предиктором смерти (площадь под кривой 0,79, 95% ДИ 0,76-0,82, чувствительность 73%, специфичность 73%, $p < 0,0001$) (Рисунок 3.6).

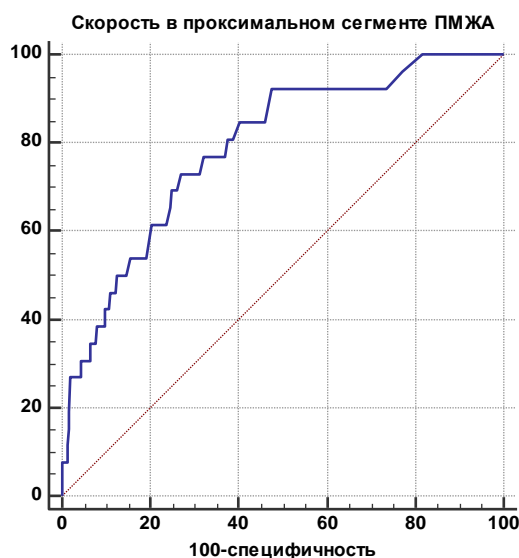


Рисунок 3.6. ROC-анализ точности предсказания смерти при пороговом значении скорости в проксимальном сегменте ПМЖА 67 см/с.

Значение 66 см/с было лучшим предиктором смерти /ИМ (площадь под кривой 0,81, 95% ДИ 0,77-0,84, чувствительность 80%, специфичность 73%, $p < 0,0001$) (Рисунок 3.7).

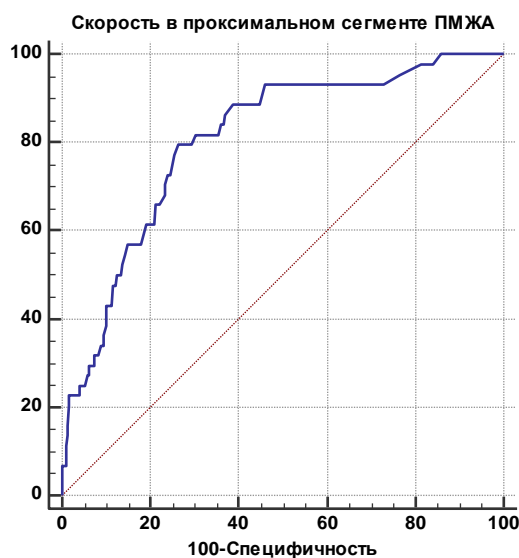


Рисунок 3.7. ROC-анализ точности предсказания смерти/инфаркта миокарда при пороговом значении скорости в проксимальном сегменте ПМЖА 66 см/с.

Значение 64 см/с в левой коронарной / прПМЖА / прЛЮА артериях также было значимым предиктором смерти/ИМ/ОКС/АКШ (площадь под кривой 0,86, 95% ДИ 0,83-0,88, чувствительность 84%, специфичность 78%, $p < 0,0001$) (Рисунок 3.8.).

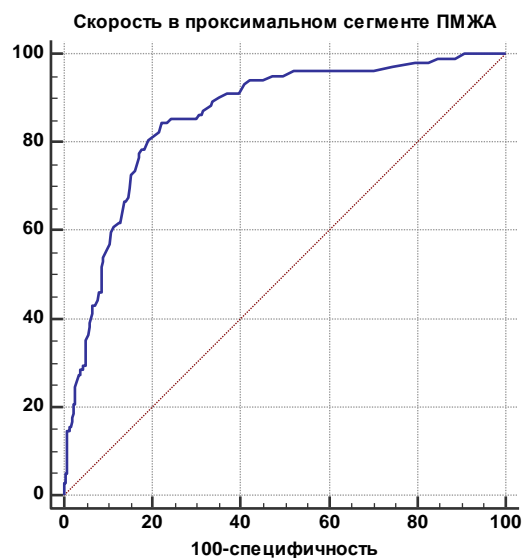


Рисунок 3.8. ROC-анализ точности предсказания смерти/инфаркта миокарда /АКШ при пороговом значении скорости в проксимальном сегменте ПМЖА 64 см/с.

Значение 64 см/с в левой коронарной артерии / прПМЖА / прЛЮА артериях было значимым предиктором всех неблагоприятных коронарных событий (площадь под кривой 0,83, 95% ДИ 0,79-0,85, чувствительность 73%, специфичность 84%, $p < 0,0001$) (Рисунок 3.9).

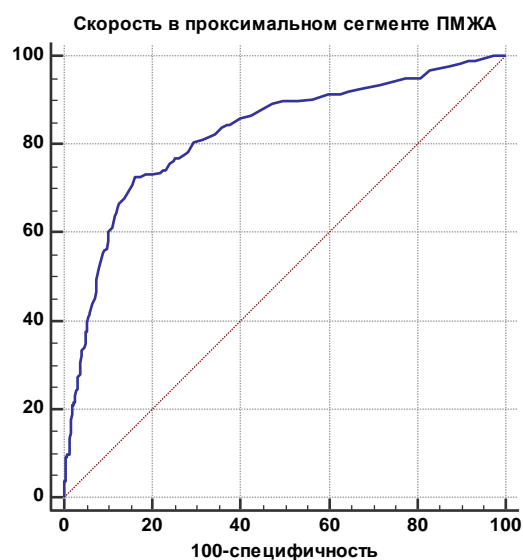


Рисунок 3.9. ROC-анализ точности предсказания всех неблагоприятных исходов при пороговом значении скорости в проксимальном сегменте ПМЖА 64 см/с.

По результатам исследования высокая скорость только в срПМЖА / срЛЮА не была значимым предиктором смерти. При этом пациенты со скоростью коронарного кровотока более 65 см/с только в срПМЖА / срЛЮА имели значительно более высокую вероятность смерти /ИМ /ОКС ($p < 0,04$) и всех неблагоприятных коронарных событий ($p < 0,0001$) по сравнению с пациентами со скоростью менее 65 см/с.

Согласно этим полученным данным, исследуемая популяция была разделена на три группы:

- 1) Группа №1: 217 человек со скоростями в ЛК и / или в проксимальных частях ПМЖА / ЛЮА более 65 см/с;
- 2) Группа №2: 44 пациента со скоростями в средних частях ПМЖА /ЛЮА более 65 см /с;
- 3) Группа №3: 423 человека, у которых не было обнаружено скорости более 65 см/с на каких-либо участках коронарных артерий.

Пациенты с высокими локальными скоростями в проксимальном и среднем отделах артерий были включены в группу 1.

Смерть наступила в 9% против 3% против 1%, $p < 0,0001$, в группе 1, группе 2 и группа 3 соответственно. Распределение смертности среди пациентов в зависимости от скорости коронарного кровотока изображено на рисунке 3.10.

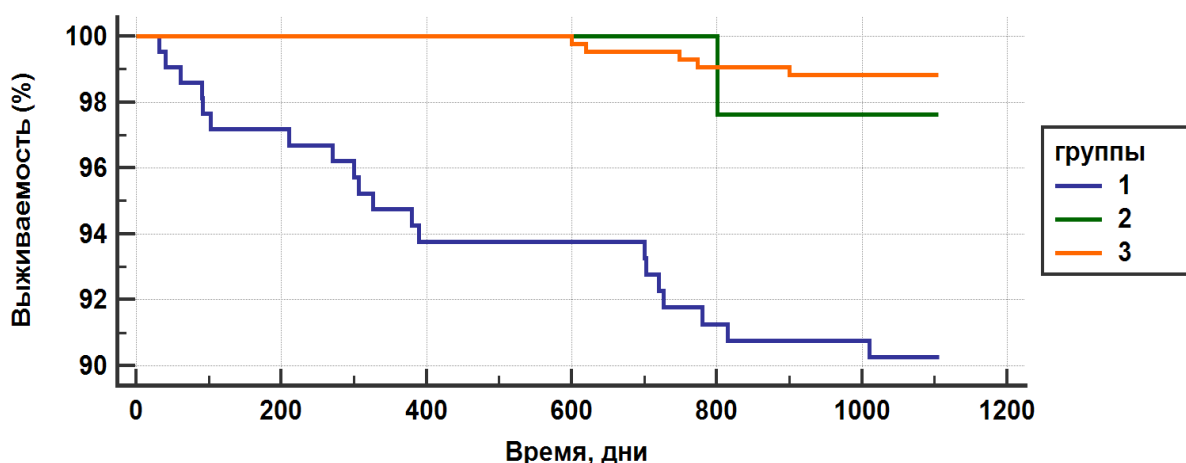


Рисунок 3.10. Кривые Каплана-Мейера. Смертность пациентов в зависимости от скорости коронарного кровотока.

Смерть / инфаркт миокарда / острый коронарный синдром наблюдались у 17% против 7% против 1% пациентов, в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно, $p < 0,0001$ (Рисунок 3.11).

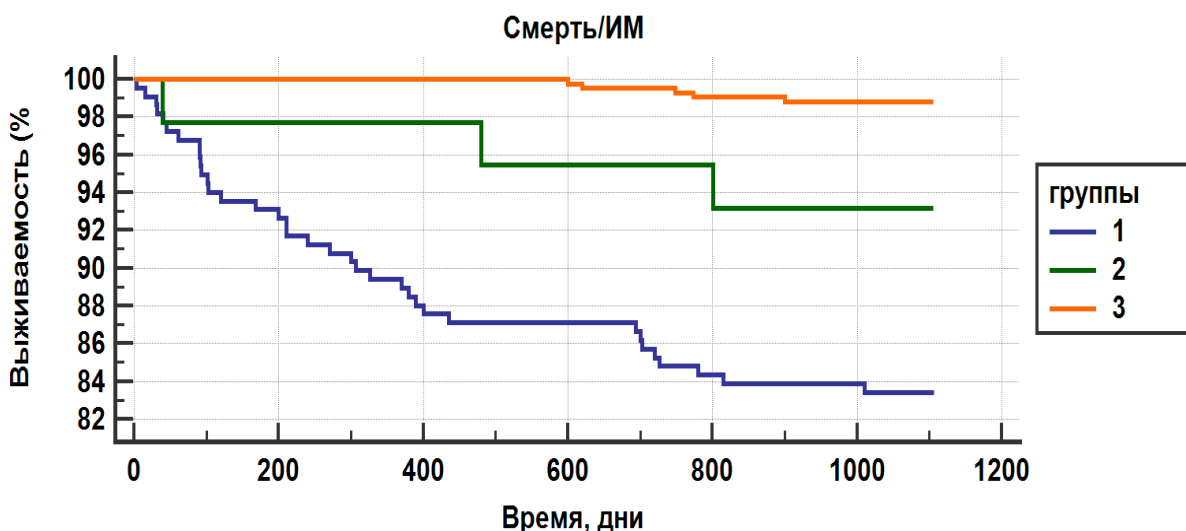


Рисунок 3.11 Кривые Каплана-Мейера. Смерть / инфаркт миокарда / острый коронарный синдром пациентов в зависимости от скорости коронарного кровотока. ИМ – инфаркт миокарда.

Смерть / инфаркт миокарда / острый коронарный синдром / АКШ наблюдались у 41% против 16% против 2% пациентов, в 1-й, 2-й и 3-й груп-

пах соответственно, $p < 0,0001$. В целом, неблагоприятное коронарное событие наблюдались у 63% против 50%, против 8%, $p < 0,0001$ (Рисунок 3.12.).

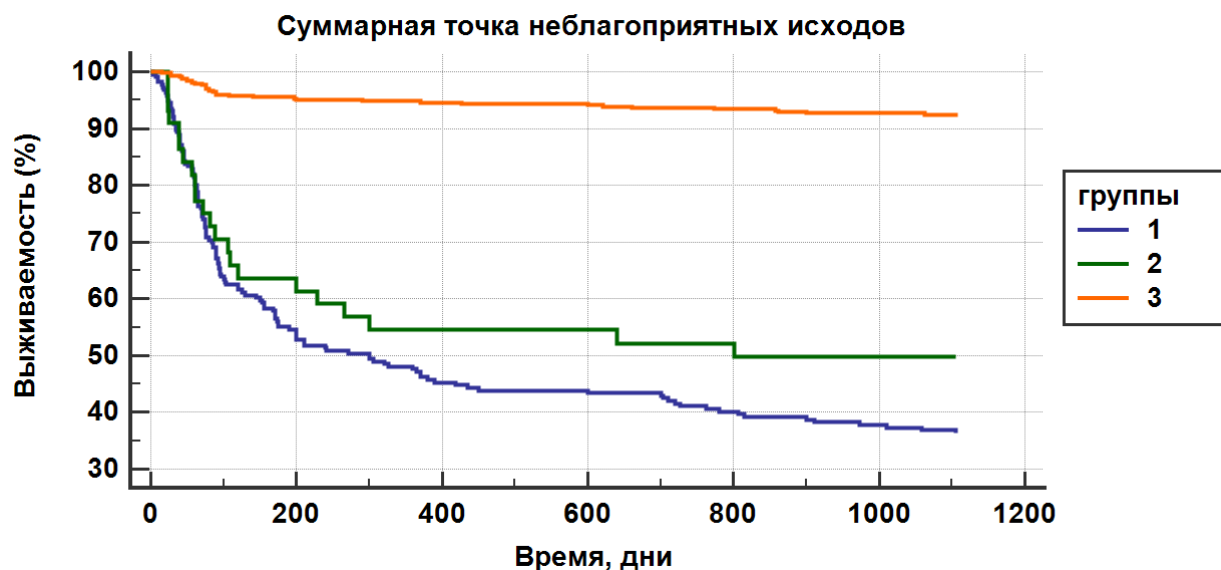


Рисунок 3.12. Кривые Каплана-Мейера. Суммарная точка неблагоприятных коронарных событий у пациентов в зависимости от скорости коронарного кровотока.

В ходе многофакторного регрессионного анализа Кокса были оценены отношения риска (ОР) наступления неблагоприятных событий в трехлетний период и определено влияние независимых факторов на этот риск с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ). Значение вероятности $P < 0,05$ считалось статистически значимым.

Однофакторные и многофакторные предикторы смерти показаны в таблице 3.3.

Признак	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	Отношение риска (доверительный интервал 95% ДИ)	Значение Р	Отношение риска (доверительный интервал 95% ДИ)	Значение Р
Возраст	1.05 (1.00; 1.09)	<0.04	1.05 (1.01; 1.09)	<0.02
Женский пол	1.90 (0.77; 4.66)	0.17		
СД	0.62 (0.20; 1.98)	0.42		
Гипертония	0.84 (0.35; 2.30)	0.82		
Курение	1.00 (0.32; 3.16)	0.99		
Установленная ИБС	10.0 (2.2; 45.2)	<0.003		
Предшествующий ИМ	0.30 (0.07; 1.36)	0.12		
Предшествующее ЧКВ	0.09 (0.02; 0.50)	<0.007		
Масса тела	1.02 (0.91; 1.14)	0.76		
ФВ	0.97 (0.92; 1.01)	0.12		
КДО	1.00 (0.90; 1.11)	0.98		
Индекс КДО	0.99 (0.82; 1.19)	0.92		
Скорость потока> 65 см/с в любых проксимальных участках коро-	8.92 (3.1; 25.3)	<0.0001	3.09 (1.02; 9.35)	<0.05

нарных артерий				
Скорость в ЛК/прПМЖА / прЛОА	1.02 (1.01; 1.02)	<0.0002	1.01 (1.00; 1.02)	<0.006
Скорость в ср ПМЖА/срЛОА	1.01 (0.99; 1.03)	0.21		

Таблица 3.3. Однофакторные и многофакторные предикторы смертности.

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФВ - фракция выброса, КДО - конечный диастолический объем, ЛКА - левая коронарная артерия, прПМЖА - проксимальная часть передней межжелудочковой артерии, прЛОА - проксимальная часть левой огибающей артерии, срПМЖА - средняя часть передней межжелудочковой артерии, срЛОА - средняя часть левой огибающей артерии. ДИ - доверительный интервал

Однофакторные и многофакторные предикторы смерти / ИМ / ОКС показаны в таблице 3.4

Признак	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	Отношение риска(95% ДИ)	Значение р	Отношение риска(95% ДИ)	Значение р
Возраст	1.04 (1.00; 1.06)	<0.04	1.04 (1.00; 1.06)	<0.04
Женский пол	0.93 (0.47; 1.84)	0.84		
Сахарный диабет	1.03 (0.47; 2.23)	0.95		
Гипертония	1.18 (0.59; 2.34)	0.64		
Курение	1.04 (0.47; 2.29)	0.93		

Установленная ИБС	5.45 (1.69; 17.58)	<0.005		
Предшествующий ИМ	0.27 (0.09; 0.80)	<0.02		
Предшествующее ЧКВ	0.36 (0.12; 1.03)	0.06		
Масса тела	0.95 (0.89; 1.01)	0.13		
ФВ	0.97 (0.94; 1.00)	<0.05	0.97 (0.94; 0.99)	<0.007
КДО	1.06 (0.99; 1.14)	0.11		
Индекс КДО	0.90 (0.78; 1.03)	0.13		
Скорость потока > 65 см/с на любых проксимальных участках коронарных артерий	10.02 (4.30; 23.35)	<0.0001	4.73 (1.89; 11.85)	<0.002
Скорость в ЛК/прПМЖА/прЛОА	1.02 (1.01; 1.02)	<0.0001	1.01 (1.00; 1.02)	<0.02
Скорость в срПМЖА/срЛОА	1.00 (0.99; 1.02)	0.48		

Таблица 3.4. Однофакторные и многофакторные предикторы смертности / инфаркта миокарда / острого коронарного синдрома. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФВ - фракция выброса, КДО - конечный диастолический объем, ЛКА - левая коронарная артерия, прПМЖА - проксимальная часть передней межжелудочковой артерии, прЛОА - проксимальная часть левой огибающей артерии, срПМЖА - средняя часть передней межжелудочковой арте-

рии, срЛЮА - средняя часть левой огибающей артерии. ДИ - доверительный интервал.

Однофакторными показателями для всех неблагоприятных коронарных событий были: возраст (ОР 1,02, 95% ДИ 1,01; 1,03; $P < 0,003$), мужской пол (ОР 1,45) 95% ДИ 1,04; 2,04; $P < 0,05$), сахарный диабет (ОР 1,58, 95% ДИ 1,13; 2,22; $P < 0,009$), предшествующий ИМ (ОР 1,91, 95% ДИ 1,16; 3,15; $P < 0,02$), высокая скорость (более 65 см / с) в проксимальных сегментах левосторонних артерий (ОР 5,55, 95% ДИ 3,99; 7,73; $P < 0,0001$), КДО (ОР 1,05, 95% ДИ 1,01; 1,09; $P < 0,009$), индекс КДО (ОР 0,92, 95% ДИ 0,86; 0,89; $P < 0,03$), максимальное значение скорости в проксимальных сегментах левосторонних артерий (ЧСС 1,02, 95% ДИ 1,02; 1,02; $P < 0,0003$). Многофакторными показателями были: возраст (ОР 1,03, 95% ДИ 1,02; 1,04; $P < 0,004$), мужской пол (ОР 1,58, 95% ДИ 1,11; 2,24; $P < 0,02$), предшествующий ИМ (ОР 2,62, 95% ДИ 1,89; 3,63; $P < 0,0001$), высокая скорость (более 65 см / с) в проксимальных сегментах любых артерий сердца (ОР 3,30, 95% ДИ 2,15; 5,09; $P < 0,0001$), максимальное значение скорости в проксимальных сегментах левосторонних артерий (ОР 1,01, 95% ДИ 1,00; 1,01; $P < 0,002$).

Итак, можно утверждать, что представленные признаки дают сильный и независимый прогностический вклад в прогнозирование неблагоприятных коронарных событий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы обнаружено, что скорость коронарного кровотока обеспечивает прогностически ценную информацию у всех, последовательно поступающих на обычную эхокардиографию, пациентов из общей популяции. Действительно, увеличение скорости коронарного кровотока является значимым патологическим признаком, свидетельствующим об ухудшении коронарного кровотока. Основной причиной повышения скорости является сужение коронарной артерии, формирование в сосудистой стенке атеросклеротической бляшки. Как известно, скорость кровотока на каждом уровне системы кровообращения определяется в основном общей площадью поперечного сечения этого уровня. Данная закономерность справедлива для инвазивных и неинвазивных методов диагностики, что ранее подтверждено исследованиями, в ходе которых приводили сопоставление показателей двух этих методов, и в результате получили тесную корреляцию измеренных скоростных параметров. Более высокая скорость в коронарной артерии означает более высокую степень ухудшения гемодинамики, и находится в прямой пропорциональной связи с вероятностью неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

В текущем исследовании высокая скорость кровотока в левой коронарной артерии и проксимальных сегментах ее главных ветвей была сильным и независимым предиктором неблагоприятных коронарных событий в течение следующих трех лет. Данный прогностический параметр определяет самые тяжелые конечные точки (смерть, ИМ, ОКС, ЧКВ, АКШ) с точностью 79-81%. Реваскуляризация была также включена в качестве прогностической конечной точки для неблагоприятных коронарных событий, потому что значительно влияет на частоту инфаркта миокарда и смертность, уменьшая их.

По логике вещей, изменение коронарного кровотока в проксимальных коронарных артериях может быть основным условием для наступления смерти, инфаркта миокарда, реваскуляризации и других неблагоприятных коро-

нарных событий. В общей медицинской базе данных было найдено всего два исследование, в которых также изучалась прогностическая роль скорости коронарного кровотока, измеренная во время трансторакальной эхокардиографии [39,69]. Одно из этих исследований ретроспективное[39]. Несмотря на все ограничения ретроспективного анализа, при котором большая часть пациентов теряется, авторы предыдущего исследования систематически демонстрировали, что усиленный кровоток в проксимальных отделах ЛОА и ПМЖА, измеренный во время трансторакальной эхокардиографии в состоянии покоя, дает дополнительную прогностическую информацию к клиническим и основным эхокардиографическим показателям для идентификации сердечной и общей причины смертности по у пациентов с установленными или подозреваемыми заболеваниями сердца. Второе исследование проведено проспективно, однако в нем оценена только краткосрочная (10месяцев) прогностическая роль ускоренного коронарного кровотока[69].

Что касается предельных значений, то предшествующее диагностическое исследование продемонстрировало широкий диапазон пороговых величин максимальной скорости коронарного кровотока для диагностики значительных стенозов (80-150 см/с) с помощью коронарной ангиографии [16,25,40]. Недавняя крупная работа показала, что более низкое значение (70 см/с) имело очень высокую чувствительность[23]. В текущем трехлетнем прогностическом исследовании пороговое значение оказалось ниже, чем в других диагностических испытаниях. Выявлено, что увеличение скорости более 64-67 см/с было индикатором для прогнозирования смерти и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Фактически, значение 65 см /с разделило всю исследуемую популяцию на группу с высоким риском смерти/ИМ (пациенты со скоростью выше 65см/с в ЛКА/проксимальных сегментах ПМЖА/ЛОА) - 5,6% в год; группу с промежуточным риском (пациенты с повышенной скоростью в средних сегментах основных ветвей ЛКА) - 2,3% в год; группу с низким риском этих событий (пациенты, максимальная скорость которых была менее 65 см /с) - 0,3% в год. В предшествующем долго-

срочном прогностическом исследовании авторы исследовали среднюю скорость, они не давали информацию о максимальной коронарной скорости, поэтому мы не могли сравнить наши данные[39]. В настоящем исследовании не определялась средняя скорость, так как, во-первых, этот параметр был более сложен в измерении, во-вторых, его определение занимает значительно больше времени. Тогда как максимальная (пиковая) скорость могла быть измерена в секундах и показала достаточное прогностическое значение.

Анализ скорости коронарного кровотока в общей популяции, исключая пациентов с установленной ИБС, также показал возможность ранней диагностики патологии в дополнение к обычным эхокардиографическим параметрам в этой группе лиц.

Фракция выброса - это эхокардиографический параметр, который традиционно используется для прогностических целей. Однако известно, что его прогностическая роль является точной, только при явном снижении. Таким образом, долгое время в большой группе пациентов, у которых не было предшествующего инфаркта миокарда, с нормальной ФВ, но с серьезным сужением основных коронарных артерий, было невозможно предсказать высокий риск ближайших неблагоприятных коронарных событий с помощью трансторакальной эхокардиографии в покое. Настоящее исследование продемонстрировало статистически значимую более высокую прогностическую точность сканирования коронарных артерий по сравнению с традиционной оценкой ФВ во всей группе пациентов. Если фракция выброса находится в пределах нормы, то традиционная эхокардиография не дает прогностической информации у пациентов с ишемической болезнью сердца, включая клинически выраженные или бессимптомные формы. Повышение коронарной скорости, выявленное при эхокардиографии, дает долгосрочную прогностическую информацию, которая может быть использована для выявления лиц с высоким риском неблагоприятных кардиоваскулярных событий из общей популяции.

Таким образом, сканирование скорости в коронарных артериях во время обычной эхокардиографии является возможным, неинвазивным, легкодоступным, простым и полезным инструментом. Когда доступны подходящие технологии и специальные знания, анализ коронарной скорости во время рутинной эхокардиографии может быть рекомендован для прогностических целей.

ВЫВОДЫ

1. При трансторакальной доплерэхокардиографии визуализация артерий и измерение скорости бассейна ЛКА, как минимум, в одном сегменте, были возможны в 95% случаев во всей популяции скрининга. Время, затраченное на дополнительное сканирование кровотока в коронарной артерии, составило $6,7 \pm 3,4$ минуты. Возможность сканирования коронарной артерии в исследуемой популяции была высокой (78%), несмотря на то, что большинство пациентов имели аномальный индекс массы тела, что говорит о высокой осуществимости визуализации сосудистого русла.

2. Диапазон нормальных значений скоростных показателей коронарного кровотока в покое у здоровых лиц с в проксимальном сегменте ПМЖА составил 36 ± 13 см/с, а в среднем сегменте ПМЖА 35 ± 9 см/с.

3. Возраст, мужской пол, курение, наличие подтвержденной ИБС, СД, КДО имеют слабую прямую взаимосвязь со скоростью кровотока в проксимальном и в среднем отделах ПМЖА. АГ является фактором усиленного кровотока только в проксимальной части ПМЖА, а масса тела незначительно оказывает влияние на скорость в среднем сегменте ПМЖА. Между фракцией выброса (ФВ) и максимальной скоростью в проксимальном отделе ПМЖА выявлена слабая обратная зависимость. То есть, исследуемые факторы соотносятся со скоростью коронарного кровотока и суммарно определяют общий сердечно-сосудистый риск.

4. Скорость более 67 см/с в передней межжелудочковой артерии свидетельствуют о значимом поражении данной артерии.

5. Существует взаимосвязь между скоростью коронарного кровотока, определяемой при эхокардиографии, и отдаленными (на протяжении трех лет) исходами. По величине скорости 65 см /с вся исследуемая совокупность пациентов была ранжирована на группу с высоким риском смерти / ИМ (пациенты со скоростью более 65см/с в ЛКА и/или проксимальных сегментах ПМЖА и ЛОА) - 5,6% в год; группу с промежуточным риском (паци-

енты с повышенной скоростью в средних сегментах ПМЖА и ЛОА) - 2,3% в год; группу с низким риском этих событий (пациенты, максимальная скорость которых была менее 65 см/с) - 0,3% в год. В целом, неблагоприятное коронарное событие (смерть, нефатальный инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, реваскуляризация миокарда) наблюдались у 63% против 50%, против 8% пациентов из групп высокого, среднего и низкого риска соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Трансторакальная эхокардиография, дополненная измерением скорости кровотока в передней межжелудочковой артерии, может быть рекомендована для широкого использования в клинической практике с диагностической и прогностической целями у пациентов с предполагаемой или диагностированной ИБС.

2. Регистрация скорости кровотока в передней межжелудочковой артерии выше, чем 65 см/с является самостоятельным показанием к проведению стресс-эхокардиографии и/или коронарной ангиографии независимо от наличия клинических симптомов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бощенко А.А. Комплексная неинвазивная ультразвуковая оценка коронарного кровотока и коронарного резерва. - 2005 –С.106-130
2. Бощенко, А.А. Коронарный резерв в диагностике гемодинамически значимых стенозов магистральных коронарных артерий: трансторакальное ультразвуковое исследование / А.А. Бощенко, А.В. Врублевский // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – № 4. – С. 104-106.
3. Бощенко, А.А. Трансторакальное ультразвуковое исследование магистральных коронарных артерий: методические аспекты, возможности, ограничения / А.А. Бощенко, А.В. Врублевский, Р.С. Карпов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2008. – № 6. – С. 60-75
4. Врублевский, А.В. Роль мультиплановой чреспищеводной эхокардиографии в диагностике стенозирующего атеросклероза магистральных коронарных артерий: сопоставление с коронарной ангиографией / А.В. Врублевский, Бощенко А.А., Р.С. Карпов // Кардиология. – 2001. – № 10. – С. 4-9.
5. Гланц, С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / С. Гланц. – М. : Практика, 1999. – С. 459
6. Загати́на А. В. «Неинвазивное ультразвуковое исследование коронарного кровотока во время физической нагрузки у здоровых лиц и пациентов с сердечно-сосудистой патологией: диагностические возможности и прогноз», 2019. –С 19-35, 202
7. Карпов Р.С. ,Врублевский А.В., Бощенко А.А., Комплексная ультразвуковая оценка атеросклероза грудного отдела аорты и коронарных артерий. – Томск: STT, 2007. – 180 с.
8. Коваленко В.Н.. Руководство по кардиологии. Часть 2. - 2008, -С.34 -41
9. Копылов Ф.Ю., Василевский Ю.В., Симаков С.С., Быкова А.А.. Роль измерения фракционированного резерва кровотока при атеросклерозе коронарных артерий, - 2015. – С.106-109

10. Кэмм А. Джон, Люшер Томас Ф., Серруис П.В., «Болезни сердца и сосудов. Часть 2, 2011 -Главы 6-10
11. Лелюк, В.Г. Ультразвуковая ангиология / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. – М.: Реальное время, 2003. – 336 с.
12. Осипов М.А., Клиническая эхокардиография
13. Павлюкова, Е.Н. Скорости кровотока в передней нисходящей и верхушечных перфорантных коронарных артериях у пациентов с асимметричной гипертрофией левого желудочка / Е.Н. Павлюкова и др. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2011. – № 6. – С. 41.
14. Шляхто Е. В., Кардиология: национальное руководство -М. : ЭОТАР Медиа, 2015г с.416-422
15. Accadia M., Ascione L. et al. Ultrasonographic assessment of basal coronary flow as a screening tool to exclude significant left anterior descending coronary artery stenosis. // J. Cardiovasc. Med. – 2006. – Vol. 7. – P. 696-700.
16. Anjaneyulu A., Raghu K., Chandramukhi S. et al Evaluation of left main coronary artery stenosis by transthoracic echocardiography . // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2008. – Vol. 21, N 7. – P. 855-860.
17. Anjaneyulu AV. Evaluation of coronary arteries by transthoracic echocardiography. J Indian Acad Echocardiogr Cardiovasc Imaging 2017; 1: 27-31.
18. Auriti A., Pristipino Ch., Cianfrocca C. et al Distal left circumflex coronary artery flow reserve recorded by transthoracic Doppler echocardiography: a comparison with Doppler-wire [Electronic resource] . // Cardiovascular Ultrasound. – 2007. – Vol. 5, N 22. –URL: p: //www. cardiovascularultrasound .com/content /5/1/22.
19. Baumgart D., M. Haude M., Liu F. et al Current concepts of coronary flow reserve for clinical decision making during cardiac catheterization. // Am. Heart J. – 1998. – Vol. 136, N 1. – P. 136-149.
20. Boshchenko, A. Transthoracic echocardiography in the assessment of coronary arteries / A. Boshchenko, A. Vrublevsky, R. Karpov // Coronary Angiography

- Advances in Noninvasive Imaging Approach for Evaluation of Coronary Artery Disease ed. B. Baskot. – Rijeka, Croatia : InTech. – 2011. – P. 21-60. 29.
21. Caiati C. et al. New noninvasive method for coronary flow reserve assessment: contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler.// *Circulation*. – 1999. – Vol. 99, № 6. – P. 771-778.
 22. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. 2019
 23. Gaibazzi N., Moreo A., Faggiano P., et al. Multiparametric carotid and cardiac ultrasound compared with clinical risk scores for the prediction of angiographic coronary artery disease: a multicenter prospective study. *J Hypertens* 2015; 33: 1291–300.
 24. Higashiue S., Watanabe H., Yokoi Y. et al. Simple detection of severe coronary stenosis using transthoracic Doppler echocardiography at rest .// *Am. J. Cardiol*. – 2001. – Vol. – P. 1064-1068.
 25. Higashi H, Okayama H, Saito M, et al. Role of transthoracic Doppler echocardiography in patients with a proximal left coronary artery lesion that cannot be diagnosed by computed tomography angiography. *Am J Cardiol* 2013; 112: 938-42.
 26. Hirata K., Watanabe H., Hozumi T. et al. Simple detection of occluded coronary artery using retrograde flow in septal branch and left anterior descending coronary artery by transthoracic Doppler echocardiography at rest .// *J. Am. Soc. Echocardiogr*. – 2004. – Vol. 17, N 2. – P. 108-113.
 27. Hozumi T., Akasaka T., Yoshida K., Yoshikawa J.. Noninvasive estimation of coronary flow reserve by transthoracic Doppler echocardiography with high-frequency transducer .// *J. Cardiol*. – 2001. – Vol. 37. – P. 43-50.
 28. Hozumi T., Yoshida K., Akasaka T. et al. Value of acceleration flow and the prestenotic to stenotic coronary flow velocity ratio by transthoracic color Doppler echocardiography in noninvasive diagnosis of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty.//*J. Am. Coll. Cardiol*. – 2000. – Vol. 35. – P. 164-168.

29. Isaaz K., Da Costa A., De Pasquale J.P. et al. Use of the continuity equation for transesophageal Doppler assessment of severity of proximal left coronary artery stenosis: a quantitative coronary angiography validation study.// J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 32. – P. 42-48.
30. Kasprzak J.D., Krzeminska-Pakula M., Drozd J. et al Definition of normal flow parameters in proximal coronary arteries using transesophageal Doppler echocardiography . // Echocardiography. – 2000. – Vol. 17. – P. 141-150.
31. Kawata T. et al. Prognostic value of coronary flow reserve assessed by transthoracic Doppler echocardiography on long-term outcome in asymptomatic patients with type 2 diabetes without overt coronary artery disease.// Cardiovasc. Diabetol. – 2013. – Vol.12. – P.121.
32. Kern M.J., Lerman A., Bech J.W. et al. Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology .// Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 132-141.
33. Krzanowski M, Bodzoń W, Dimitrow PP. Imaging of all three coronary arteries by transthoracic echocardiography. An illustrated guide. Cardiovasc Ultrasound 2003; 1: 16.
34. Krzanowski M., Bodzon W., Brzostek T. et al. Value of transthoracic echocardiography for the detection of high-grade coronary artery stenosis: prospective evaluation in 50 consecutive patients scheduled for coronary angiography.// J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2000. – Vol. 13. – P. 1091-1099.
35. Labombarda F. et al. Status and potential clinical value of a transthoracic evaluation of the coronary arteries [Электронный ресурс].// Cardiovasc. Ultrasound. – 2016.–Vol.14.–P.5.
36. Luwaert R. J. et al. Non-invasive data provide independent prognostic information in patients with chest pain without previous myocardial infarction: findings in male patients who have had cardiac catheterization.// Eur. Heart J. – 1988. – Vol.9. – P.418-426.

37. Meimoun P. et al. Prognostic value of transthoracic coronary flow reserve in medically treated patients with proximal left anterior descending artery stenosis of intermediate severity. // Eur. J. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 127-132.
38. Meimoun P. et al. Transthoracic coronary flow velocity reserve assessment: comparison between adenosine and dobutamine.// J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2006. – Vol. 19. – P. 1220-1228.
39. Michelsen M.M. et al. Coronary Flow Velocity Reserve Assessed by Transthoracic Doppler: The iPOWER Study: Factors Influencing Feasibility and Quality.// J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2016. – Vol.29, №7. – P.709-716.
40. Morofuji T, Saito M, Inaba S, et al. Prognostic value of proximal left coronary artery flow velocity detected by transthoracic Doppler echocardiography. Int J Cardiol Heart Vasc 2018; 19: 52-7.
41. Nakatani S., Yamagishi M., Tamai J. et al. Quantitative assessment of coronary artery stenosis by intravascular Doppler catheter technique. Application of the continuity equation. // Circulation. – 1992. – Vol. 85. – P. 1786-1791.
42. Okayama H., Nishimura K., Saito M. et al. Significance of the distal to proximal coronary flow velocity ratio by transthoracic Doppler echocardiography for diagnosis of proximal left coronary artery stenosis. // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2008. – Vol. 21, N 6. – P. 756
43. Okura H., Fuyuki H., Kubo T. et al. Noninvasive diagnosis of ischemic and nonischemic cardiomyopathy using coronary flow velocity measurements of the left anterior descending coronary artery by transthoracic Doppler echocardiography. // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2006. – Vol. 19. – P. 552-558.
44. P. Voci et al. Coronary recanalization in anterior myocardial infarction. The open perforator hypothesis.// J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 40, №7. – P. 1205-1213.
45. Paraskevaïdis I.A., Tsiapras D., Karavolias G.K. et al. Serial evaluation of coronary flow reserve by transesophageal Doppler echocardiography after angio-

- plasty of proximal left anterior descending coronary artery: a 6-month follow-up study. // *Coron. Artery Dis.* – 2001. – Vol. 12. – P. 45-52.
46. Perry R. et al. High-resolution transthoracic echocardiography of the left anterior descending coronary artery: a novel noninvasive assessment of coronary vaso-reactivity. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2008. – Vol. 21, № 2. – P. 134-138.
 47. Perry R. et al. Changes in left anterior descending coronary artery wall thickness detected by high resolution transthoracic echocardiography. // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 101, № 7. – P. 937-940.
 48. Picano E. Dipyridamole stress echocardiography / E. Picano, R. Sicari, A. Vagra // *Cardiol. Clin.* – 1999. – Vol. 17, N 3. – P. 481-499.
 49. Pijls NH, Sels JW. Functional measurement of coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(12):1045-1057.
 50. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation.* 1993;87(4):1354-1367.
 51. Pizzuto F., Voci P., Mariano E. et al Noninvasive coronary flow reserve assessed by transthoracic coronary Doppler ultrasound in patients with left anterior descending coronary artery stents . // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 91, N 5. – P. 522-526.
 52. Rigo F, Murer B, Ossena G, Favaretto E. Transthoracic echocardiographic imaging of coronary arteries: tips, traps, and pitfalls. *Cardiovasc Ultrasound* 2008; 6: 7.
 53. Saraste M., Koskenvuo J.W., J. Knuuti J. et al. Coronary flow reserve: measurement with transthoracic Doppler echocardiography is reproducible and comparable with positron emission tomography . // *Clin. Physiol.* – 2001. – Vol. 1. – P. 114-122.

54. Saraste M., Koskenvuo J.W., Mikkola J. et al. Technical achievement: transthoracic Doppler echocardiography can be used to detect TIMI restenosis after coronary angioplasty. // Clin. Physiol. – 2000. – Vol. 6. – P. 428-433.
55. Saraste M., Vesalainen R.K., Ylitalo A. et al. Transthoracic Doppler echocardiography as a noninvasive tool to assess coronary artery stenoses – a comparison with quantitative coronary angiography. // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2005. – Vol. 18, N 6. – P. 679-685.
56. Sharif D., Sharif-Rasslan A., Shahla C., Abinader E.G.. Detection of severe left anterior descending coronary artery stenosis by transthoracic evaluation of resting coronary flow velocity dynamics [Electronic resource] .// Heart Int. – 2010. – Vol. 5. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3184686/>
57. Sicari R., Rigo F., L.. Additive prognostic value of coronary flow reserve in patients with chest pain syndrome and normal or near-normal coronary arteries // Am.J. Cardiol. – 2009. – Vol. 103. – P. 626-631.
58. Takeuchi M. et al. Relationship between the number of coronary risk factors and coronary atherosclerosis assessed by high-frequency transthoracic echocardiography. // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2006. – Vol. 19. – P. 1056-1062.
59. Tuccillo B. et al. Factors predicting coronary flow reserve impairment in patients evaluated for chest pain: an ultrasound study. // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). – 2008. – Vol. 9, № 3. – P. 251-255.
60. Ueno Y. et al. Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the right coronary artery by transthoracic Doppler echocardiography: Comparison with intracoronary doppler guidewire. // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2002. – Vol. 15, № 10. – P. 1074-1079.
61. Vegsundvåg J, Holte E, Wiseth R, et al. Transthoracic echocardiography for imaging of the different coronary artery segments: a feasibility study. Cardiovasc Ultrasound 2009; 7: 58.
62. Vegsundvåg J. et al. Coronary flow velocity reserve in the three main coronary arteries assessed with transthoracic Doppler: a comparative study with quanti-

tative coronary angiography. // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2011. – Vol. 24, № 7. – P. 758-767. 240

63. Vrublevsky, A.V. Diagnostics of main coronary artery stenosis and occlusions: multiplane transoesophageal Doppler echocardiographic assessment / A.V. Vrublevsky, A.A. Boshchenko, R.S. Karpov // Eur. J. Echocardiogr. – 2001. – Vol. 2, N 3. – P. 170

64. Vrublevsky, A.V. Simultaneous transesophageal Doppler assessment of coronary flow reserve in the left anterior descending artery and coronary sinus allows differentiation between proximal and non-proximal left anterior descending artery stenoses / A.V. Vrublevsky, A.A. Boshchenko, R.S. Karpov // Eur. J. Echocardiogr. – 2004. – Vol. 5, N 1. – P. 25-33.

65. Werner G.S., Fritzenwanger M., Prochnau D. et al Determinants of coronary steal in chronic total coronary occlusions: donor artery, collateral, and microvascular resistance . // J.Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48, N 1. – P. 51-58.

66. Yamagishi M. et al. Validity of catheter-tip Doppler technique in assessment of coronary flow velocity and application of spectrum analysis method.// Am. J. Cardiol. – 1991. – Vol. 67, № 8. – P. 758-762.

67. Youn H.J., Foster E.. Demonstration of coronary artery flow using transthoracic doppler echocardiography., // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2004. – Vol. 17. – P. 178-185.

68. Wada T. et al. Coronary flow velocity reserve in three major coronary arteries by transthoracic echocardiography for the functional assessment of coronary artery disease: a comparison with fractional flow reserve. // Eur Heart J Cardiovasc. – 2014. – Vol.15. – P.399-408.

69. Zagatina A, Zhuravskaya N. The additive prognostic value of coronary flow velocity reserve during exercise echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18:1179-1184.

70. Zedda N., Caiati C., Cadeddu M. et al. Detection, location, and severity assessment of left anterior descending coronary artery stenoses by means of contrast-

enhanced transthoracic harmonic echo Doppler .// Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30.
– P. 1797-1806.